

BEST AVAILABLE COPY

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL

**SZABADALMI  
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**212 051 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 04093

(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 19.

(30) Elsőbbségi adatok:

90/14221 1990. 06. 26. GB

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 91/01136

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/00057

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**A 61 K 7/06**

A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1993. 08. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1996. 01. 29.

(72) Feltaláló:

Pierard, Gérard E., Angleur (BE)

(73) Szabadalmas:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

(74) Képviselő:

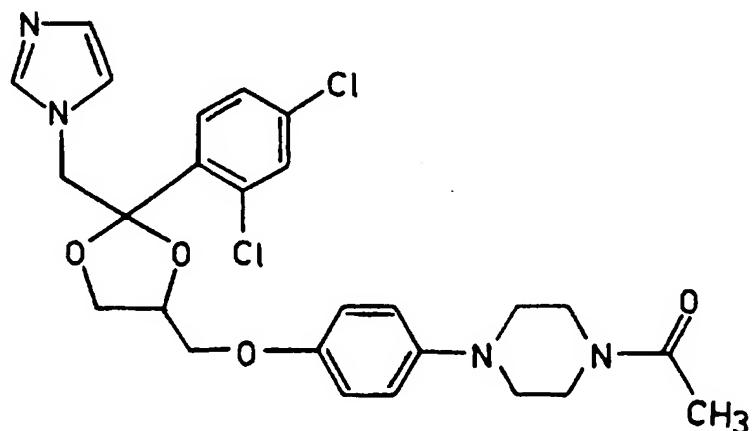
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

**(54) Eljárás ketokonazolt tartalmazó, alopecia kezelésére szolgáló gyógyászati  
készítmény előállítására**

**(57) KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére, vagy a haj minőségenek javítására szolgáló, hatóanyagként ketokonazolt

vagy annak savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.



(1)

# BEST AVAILABLE COPY

1

HU 212 051 B

2

A találmány tárgya eljárás alopecia visszafordítására, megfélezésre vagy késleltetésre, vagy a haj minőségenek javítására szolgáló, hatóanyagként ketokonazolt vagy annak savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az emberi test eszélétikus voltjának általában fontos szempontjaként tekintik a fejbőrön növekedő haj egészségesét, sűrűségét és egyenletességét. Ennek folytán a haj elvesztését, vagy annak minőségében fennálló bármely hiányosságot gyakran az érintett személy fizikai megjelenése nemkívánt vonásának érzi.

Az a tény, hogy a férfi népesség többsége genetikusan hajlamos hajának fokozatos elvesztésére, valamint az, hogy igen kevés kezelési mód ismert, és a kezelésre hatékonyan reagáló egyének száma alacsony, több mint elegendő a probléma terjedelmének és fontosságának illusztrálására, és annak érzékelhetésére, hogy további hatékony terápiák szükségesek a haj elvesztésének visszafordítására, megfélezésére vagy késleltetésére, valamint a haj minőségenek javítására.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a ketokonazol hatékonyan visszafordítja, megfékezi vagy késlelteti a haj elvesztését, amint azt alopecia esetén tapasztaltuk, valamint továbbá, hogy a ketokonazol jótékony hatásával bír a haj minősége.

A találmány szerint előállított készítményeket alopeciában szennedő személyek kezelésére úgy alkalmazzuk, hogy az adott személynek a ketokonazol vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját az alopecia visszafordítására, megfélezésre vagy késleltetésére hatásos mennyiségben adagoljuk. Továbbá, a találmány szerint előállított készítményekkel rossz minőségű hajjal bíró egyéneket is kezelhetünk, az eljárás abban áll, hogy az egyénnek a ketokonazolt vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját a haj minőségenek javítására hatékony mennyiségben adagoljuk.

A ketokonazol, amelyet az előzőekben említettünk, a (I) általános képletek jellemezhető, (±)-cisz-1-acetyl-4-[4-[(2-(4-diklor-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il]-metoxi]-fenil]-piperazin vegyület generikus neve. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott ketokonazol ismert gombaellenes szer, előállítását, valamint farmakológiai jellemzőit a 4 335 125 számú amerikai egyesült államokbeli szabdalmi leírásban ismertetik.

A ketokonazol hatóanyagként alkalmazható önmaga, vagy gyógyászati szempontból alkalmás savaddíciós sója formájában, az utóbbi célszerűen a bázis formának egy megfelelő savval történő kezelésével nyerjük. Megfelelő savak például a szervetlen savak, így a hidrogén-halogenidek, például a hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, a kénsav, a salétromsav, a foszforsav és hasonló savak; vagy szerves savak, például ecetsav, propionsav, hidroxi-ecetsav, 2-hidroxi-propionsav, 2-oxo-propionsav, etándisav, propándisav, butándisav, (Z)-2-buténdisav, (E)-2-buténdisav, 2-hidroxi-butándisav, 2,3-dihidroxi-butándisav, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarbonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexánszul-

faminsav, 2-hidroxi-benzoësav és 4-amino-2-hidroxi-benzoësav. A savaddíciós só forma megnevezésen azokat a szolvátokat is értjük, amelyeket a ketokonazol és savaddíciós sói képesek képezni. Ilyen szolvátok például a hidrátok és alkoholátok.

Az "alopecia" kifejezésen emberek fejbőrének, de szakállának hajvesztését is értjük. Közelebbről, az alopecia megjelölésen androgén alopeciát vagy férfias típusú alopeciát (kopaszságot) értünk, amelyre az jellemző, hogy a fejbőr a hajat progresszíven, diffúzán és szimmetrikusan veszíti el, ez a hajvesztés jellemzően a fejbőr elülső végén kezdődik meg, és fokozatosan terjed a koponyatető felé, végül csak egy ritka, körbefutó, a halántékokat és a tarkót borító haj-sáv marad.

15 Mivel az alopecia egy olyan állapot, amely jelenleg egyáltalán alig kezelhető, az felismerés, hogy a ketokonazol hatékony alkalmazható alopeciában szennedő személyek kezelésére, különösen korai androgén alopeciában szennedő egyének kezelésére, meglepő.

20 Ebben a tekintetben a hatékony megjelölés azt jelenti, hogy a ketokonazolla történő kezelés eredményeként a haj vesztése visszafordul, megfékeződik vagy késik, és a haj minősége, különösen a haj vastagsága javul, ami a hajszálak átmérőjének mérésével ellenőrizhető. A korai androgén alopecia kifejezésen a férfias típusú kopaszág Hamilton skála szerinti I, II, III, IV vagy V típusai értjük.

25 A haj minősége, amint azt a lefrásban alkalmazzuk, a haj kívánatos fizikai jellemzőre vonatkozik, így a haj erősségre, vastagságára, sűrűségére, egyenletességére és érzékelőképességére. A rossz erősség megmutatkozhat például a haj hasadásában vagy törésében. A haj vastagságát általában átmérőjével vagy keresztmetszetével fejezzük ki. A haj sűrűségén a hajszálak számát

30 értjük egységnyi területen, míg az egyenletesség az előbbi sűrűségnak a fejbőr összefüggő felületén való állandóságát vagy fokozatos változását értjük. A haj érzékelő képessége a hajban lévő tapintási érzékelés jelenlétére vonatkozik.

35 40 A ketokonazol vegyületet és savaddíciós sóit tartalmazó, a találmány szerint előállított készítményeket előnyösen a fejbőr vagy szakáll érintett területére alkalmazzuk, különösen gyógyszerek vagy kozmetikai készítmények helyi adagolásra szokásosan alkalmazott készítmények formájában. A találmány szerint előállított készítmények a ketokonazol hatóanyagot előnyösen 0,1-5 tömeg/térfogat% koncentrációban tartalmazzák, és emellett szempontból elfogadható hordozóanyagot;

45 45 a készítmények igen különböző formájukat lehetnek, például folyadékok, így vizes vagy olajos közegben lévő oldatok vagy szuszpenziák; félfolyékony készítmények, például krémek, hidrogélek, gélek, pépek, kenőcsök, gyógykenőcsök, tinktúrák és hasonló készítmények.

50 55 További, ilyen célra alkalmás készítmények a kozmetikai típusú készítmények, például toalettvizek, pakolások, lemosószerek, bőrtejek, tejes lemosószerek és samponok. Ezek a készítmények a ketokonazol hatóanyag mellett az ilyen készítményekben szokásosan alkalmá-

zott komponenseket tartalmazzák. Az ilyen komponensek többek között olajok, zsírok, viaszok, felületaktiválók, nedvesítőszerek, behatolási elősegítő szerek, sűrítőszerek, lipid abszorbensek, antioxidánsok, viszkozitás-szabályozók, kelátképző szerek, pufferek, tartósítószerek, illatosítószerek, színezékek és rövidszénláncú alkanolok. Kívánt esetben a készítmények további hatóanyagokat is tartalmazhatnak, például gyulladásgátló szereket, antibakteriális és antifungális szereket, fertőtlenítőszereket, vitaminokat, napvédő anyagokat, antibiotikumokat vagy korpásodást gátló szereket. Különös érdeklődésre számottartó készítmények a lemosószerek, amelyek jellemzően 0,2–2,5. előnyösen 2 tőmeg/térfogat% ketokonazolt tartalmaznak.

Az előzőekben említett lemosószerek 0,2–2,5. előnyösen 2,0 tőmeg/térfogat% ketokonazol hatóanyagot tartalmaznak, emellett tartalmaznak még 20–40. előnyösen 20–30. még előnyösebben mintegy 25 tőmeg/térfogat% propilén-karbonátot, 25–55. előnyösen 25–35. még előnyösebben mintegy 28 tőmeg/térfogat% etanol, és adott esetben bármely, az előzőekben megjelölt, és a hasonló készítményekben szokásosan alkalmazott összetevőit, a lemosószér további részét víz képezi.

Az előzőekben említett készítmények sajátos formái azok, amelyek ciklodextrint vagy annak származékát tartalmazzák. Ezek a ciklodextrinek vagy ciklodextrinszármazékok magukban foglalják a szakember számára ismert, helyi alkalmazásra megfelelő helyettesítő nélküli vagy helyettesített ciklodextrineket, különösen az alfa-, béta- vagy gamma-ciklodextrineket és származékaikat, így éttereiket, poliétereiket és vegyes éttereiket.

A fenti ciklodextrin alapú készítmények elkészítése a ketokonazolt a ciklodextrin vizes oldatához adjuk, előnyösen az adagolást erőteljes keverés mellett végezzük, majd ezt követően adagoljuk be a további összetevőket. A kész készítmény ciklodextrintartalma mintegy 2–40. előnyösen 2,5–25. még előnyösebben 5–20 tőmeg/térfogat%.

További, a találmanny szerinti eljárásban alkalmazható sajátos készítmények azok, amelyekben a ketokonazol hatóanyagot liposzómártalmú készítményekben formáljuk. A liposzómák különböző típusai alkalmazhatók, például a durva (többrétegű) liposzómák, az egyrétegű liposzómák és hasonlók, amelyek például foszfatidil-kolinnal, etanolaminnal, szerinnel, sfingomielinnel, kardiolipinnel, plazmalogennel, foszfatidinsavval, cerebioziddal és hasonló anyagokkal képződnek. A liposzómák viszkozitása növelhető egy vagy több sűrítőszér, például xantágyanta, hidroxi-propil-cellulóz, hidroxi-propil-metil-cellulóz, valamint ezek elegyeinek adagolásával. A vizes komponens tartalmazhatja a vizet adott esetben elektrolitokkal, pufferekkel és más összetevőkkel, például tartósítószerekkel alkotott elegyeként. Előnyös elektrolitok a kalcium-, nátrium- és kálium-klorid. A szerves komponensek lehetnek oldóserek, például etanol, glicerin, propilénglikol, polietilénglikol és megfelelő foszfolipidek, például lecitin, foszfatidil-kolin, foszfatidil-etanol-amin, fosz-

fatidil-szerin, foszfatidil-inozit, ilizofoszfatidil-kolin, foszfatidil-glycerin és hasonlók. A liposzómák jellemzőinek szelektív módosítására alkalmas további liposzítméretű adalékok is alkalmazhatók, például sztearil-amin, foszfatidinsav, tokoferol, koleszterin, lanolin és hasonlók.

5 A kenőcsök, krémek, toalettvizek, bőrtejek és hasonló készítmények előállítására 0,1–10. előnyösen 0,1–5. még előnyösebben 0,2–2,5 tőmeg/térfogat% ketokonazol hatóanyagot alkalmazunk adott esetben 10 savaddíciós sója formájában, ezt a bőr és a haj számára elfogadható hordozóanyagokkal bensőségesen elegyítjük. A jó minőségű, finom eloszlású részecskéket tartalmazó készítmények előállításának megkönnyítésére előnyösen a ketokonazol hatóanyagot és az adott esetben alkalmazott további szilárd komponenseket mikronizált részecskék formájában használjuk fel. A kenőcsökben vagy krémekben a hordozóanyag, 1–20%, előnyösen 5–15% nedvesítőszert, 0,1–10%, előnyösen 0,5–5% sűrítőanyagot és vizet tartalmaz, vagy a hordozóanyag állhat 70–99%, előnyösen 20–95% felületaktiváló szerből, és 0–20%, előnyösen 2,5–15% zsírból; vagy 80–99,9%, előnyösen 90–99% sűrítőanyagból; vagy 5–15% felületaktiváló szerből, 2–15% nedvesítőszert, 0–80% olajból, és igen kis mennyiségű, 2% 20 alatti tartósítószerből, színezékből és/vagy parfümből, továbbá vízből. Egy toalettvízben a hordozóanyag például 2–10% rövidszénláncú alkoholt, 0,1–10%, előnyösen 0,5–1% felületaktiváló szert, 1–20%, előnyösen 3–7% nedvesítőszert, 0–5% puffert, vizet, és kis 30 mennyiségben, 2% alatt tartósítószert, színezéket és/vagy parfümot tartalmaz. A bőrtej hordozóanyaga jellemzően 10–50% olaj, 1–10% felületaktiváló szer, 50–80% víz és 0–3% tartósítószér és/vagy parfüm. További hatóanyagok is lehetnek a készítményben 0,005 és 0,5% közötti, előnyösen 0,01 és 0,1% közötti mennyiségben. Az előzőekben említett készítményekben a százalék megjelölés mindenütt tőmeg%-ot jelöl. A nedvesítőszerek, felületaktiváló anyagok, olajok és egyéb hatóanyagok, amelyeket az előzőekben a készítményben 40 felhasználható komponensekként említettünk, bármely, a gyógyszatban vagy a kozmetikai cikkek készítésénél szokásosan felhasznált anyag lehet. Továbbá, ha a készítményben az egyik vagy másik komponens a készítmény többséget teszi ki, a további összetevők nyilvánvalóan nem a megjelölt maximális koncentrációjukban vannak jelen, hanem a készítmény hiányzó részét teszik ki. 45 Az előzőekben említett készítmények nagy részben előnyös, ha a ketokonazolt mikronizált formában alkalmazzuk, azaz 10 mikronnál kisebb részecskeméretű formában, mivel a nagy fajlagos felület megkönnyíti oldódását.

50 Az előzőekben említett folyékony készítmények előnyösen helyi adagolásra alkalmas dózisadagoló eszközbe kiszereltek. Ezek a készítmények, különösen az előzőekben leírt új lemosószerek, főként aeroszolok formájában alkalmazhatók, például egy inert komprimált gáz hajtógázként való alkalmazásával, ilyen gázok például a nitrogén vagy a szén-dioxid, vagy más módon, pumpás permetezővel is alkalmazhatók.

A találmány körén belül való felhasználás tekintetében előnyös eszközök a porlasztó vagy permetező, amelyek az előzőekben ismertetett lemosószeri és szén-dioxid hajtógázi tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezi gyógyászati készítmények előállítása alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére vagy a haj minőségének javítására a ketokonazol hatóanyag alkalmazásával.

A ketokonazolt tartalmazó készítményeket helyileg visszük fel a kezelendő felületre szabályos időközökben szükség vagy célszerűség szerint, például minden mosásnál vagy azt követően. A kezelés időtartama a kezelendő állapot természetétől, kiterjedtségtől és súlyosságától függ, továbbá a készítmény alkalmazásának gyakoriságától is. Semmi különös elővigyázatosság nem szükséges azokon kívül, amelyeket hatóanyagoknak a bőrre vagy hajra felvitelénél szokásosan alkalmazunk.

#### Példák

##### A. Készítmények

###### 1. Példa

###### 2 v/v% hatóanyagot tartalmazó krém

ketokonazol	20 mg
propilénglikol	200 mg
sztearil-alkohol	75 mg
cetil-alkohol	20 mg
szorbitán-monosztearát	20 mg
poliszorbát 60	15 mg
izopropil-mirisztát	10 mg
vízmentes nátrium-szulfit	2 mg
poliszorbát 80	1 mg
tisztított víz	kiegészítésül 1 g-ra

A sztearil-alkoholt, a cetil-alkoholt, a szorbitán-monosztearátot és az izopropil-mirisztátot kettősfalú köppenylel elláttott tartályba visszük, és az elegy teljes olvadásáig melegítjük. Ezt az elegyet a tisztított vizet, propilénglikolt és poliszorbát 60-at tartalmazó külön elkészítet, 70–75 °C hőmérsékletű elegyhez adjuk, miközben a folyadékok elegyítésére homogenizátorral alkalmazunk. A kapott emulziót folyamatos keverés mellett hagyjuk 25 °C alá hűlni. Az emulzióhoz ezután állandó keverés mellett hozzáadjuk a ketokonazolt, poliszorbát 80-at és tisztított vizet tartalmazó oldatot, valamint vízmentes nátrium-szulfit tisztított vízben készített oldatát. A krémet homogenizáljuk, és megfelelő tubusokba töltjük.

###### 2. Példa

###### 2 v/v% hatóanyagot tartalmazó, helyi alkalmazásra szolgáló gél

ketokonazol	20 mg
hidroxi-propil-β-ciklodextrin	200 mg
propilénglikol	50 mg
etil-alkohol 95 térf.-%	50 mg
karragén PJ	10 mg
hidrogén-klorid	oldódásig
nátrium-hidrid	pH 6,0-ig
tisztított víz	kiegészítésül 1 g-ra

A hidroxi-propil-β-ciklodextrin tisztított vízben készített oldatához keverés közben hozzáadjuk a ketokona-

zolt. Ezután teljes oldódásig hidrogén-kloridot adunk az elegyhez, majd pH-ját nátrium-hidroxiddal 6,0-ra állítjuk. Ezt az oldatot keverés mellett hozzáadjuk karragén PJ propilénglikolban készült diszperziójához. Lassú keverés mellett az elegyet 50 °C-ra melegítjük, majd hagyjuk mintegy 35 °C-ra hűlni, és etil-alkoholt adunk hozzá. A tisztított víz maradékát az elegyhez keverjük, a keverést homogenitás eléréséig folytatjuk.

10

###### 3. Példa

###### 2 v/v% hatóanyagot tartalmazó, helyi alkalmazású krém

ketokonazol	20 mg
hidroxi-propil-β-ciklodextrin	200 mg
ásványolaj	100 mg
sztearil-alkohol	20 mg
cetil-alkohol	20 mg
glicerin-monosztearát	20 mg
glicerin	50 mg
szorbát 60	15 mg
poliszorbát 60	35 mg
hidrogén-klorid	oldódásig
nátrium-hidroxid	pH 6,0-ig
tisztított víz	kiegészítésül 1 g-ra

A hidroxi-propil-β-ciklodextrin tisztított vízben készített oldatához keverés mellett hozzáadjuk a ketokonazolt. Teljes oldódásig hidrogén-kloridot adunk az elegyhez, majd az oldat pH-ját 6,0-ra állítjuk nátrium-hidroxiddal. Az oldathoz keverés mellett glicerint és poliszorbát 60-at adunk, majd az elegyet 70 °C-ra melegítjük. A kapott elegyet hozzáadjuk ásványolaj, sztearil-alkohol, cetil-alkohol, sztearil-monosztearát és szorbát 60 70 °C hőmérsékletű elegyéhez. Az adagolás során enyhe keverést alkalmazunk. Az elegyet 25 °C alá hűtjük, a tisztított víz maradékát hozzáadjuk, és az elegyet homogenitásig keverjük.

40

###### 4. Példa

###### 2 v/v% hatóanyagot tartalmazó liposzóma készítmény

mikrofinomságú ketokonazol	2 g
foszfatidil-kolin	20 g
koleszterin	5 g
etil-alkohol	10 g
metil-parabén	0,2 g
propil-parabén	0,02 g
dinátrium-edetát	0,15 g
nátrium-klorid	0,3 g
hidroxi-propil-metil-cellulóz	1,5 g
tisztított víz	kiegészítésül 100 g-ra

Mikrofinomságú ketokonazol, foszfatidil-kolin, koleszterin és etil-alkohol elegyét keverés mellett 55–60 °C hőmérsékleten tartjuk teljes oldódásig, majd homogenizálás közben hozzáadjuk metil-parabén, propil-parabén, dinátrium-edetát és nátrium-klorid tisztított vízben készült oldatához. Az elegyhez tisztított vízben lévő hidroxi-propil-metil-cellulózt adunk, és a keverést a duzzadás teljessé válásáig folytatjuk.

# REST AVAILABLE COPY

1

HU 212 051 B

2

## 5. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó liposzóma készít-  
mény

mikrofinomságú ketokonazol	2 g
foszfatidil-kolin	10 g
koleszterin	1 g
etil-alkohol	7,5 g
hidroxi-propil-metil-cellulóz	1,5 g
nátrium-hidroxid (1 n)	pH 5,0-ig
tisztított víz	kiegészítésül 100 g-ra

Foszfatidil-kolin és koleszterin etil-alkoholban ké-  
szült elegyét keverés mellett 40 °C hőmérsékleten tart-  
juk teljes oldódásig. A mikrofinomságú ketokonazolt  
tisztított vízben oldjuk 40 °C hőmérsékleten végzett  
keverés mellett. Az alkoholos oldatot homogenizálás  
közben, 10 perc alatt lassan hozzáadjuk a vizes oldat-  
hoz. Tisztított vízben lévő hidroxi-propil-metil-cellu-  
lózt adunk az elegyhez, és a kapott elegyet a duzzadás  
teljessé válásáig keverjük. A kapott oldatot 1 n nátri-  
um-hidroxiddal pH = 5,0-ra állítjuk be, majd a tisztított  
víz maradékával meghígítjuk.

## 6. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó fejbőr-lemosó

mikrofinomságú ketokonazol	20 mg
propilén-karbonát	241,4 mg
etil-alkohol	282,8 mg
tisztított víz	kiegészítésül 1 ml-re

Mikrofinomságú ketokonazolt propilén-karbonát és  
etanol elegyében teljes oldódásig keverünk. A kapott  
oldatot tisztított vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk.  
A kapott oldatot megfelelő palackokba vagy perme-  
zőkbe töltjük.

## B. Klinikai vizsgálat

### 7. Példa

Ketokonazolnak alopecia kezelésére való alkalmas-  
ságát az alábbi vizsgálatban igazoljuk. 27, 22 és 31 év kö-  
zötti, Hamilton II fokú androgén alopeciában szenvedő  
férfi 60 héten át 2 v/v% ketokonazolt tartalmazó Nizoral®  
sampon használt olyan gyakran, ahogy egyénenként a  
hajmosás szükségesnek tartották. A hajmosás gyakorisá-  
ga heti 2 és 4 között változott, 12 hetenként trichogrammo-

kai vettünk fel a hajról, annak az alopecia hatásán lévő te-  
rületéről. A haj-indexet (pillary index), az  $I_p$ -t a haj ciklus  
regenerálódó fázisában lévő haj (A) százalékos arányá-  
nak meghatározásával és ennek az átlagos átmérővel (C)

5 ( $\mu\text{m}$ -ben) való szorzásával számítottuk ki:  $I_p = A \times C$ . Az  
olyan felnőtt személyeknél, akik nem szenvednek andro-  
gén alopeciában, az  $I_p$  érték 60 feletti. A 27 önkéntes vizsgálati  
10 személy átlagos  $I_p$  értéke a vizsgálat kezdetén 18  
érett volt, és a kezelés első 24 hete alatt kevessé válto-  
zott. Az  $I_p$  értéken U-teszt alapján kimutatható szignifi-  
káns növekedés ( $p < 0,05$ ) a 36. héten jelentkezett. A haj-  
index kezelés során végbenenő nettó javulása a 60 hetes  
kezelés után a kezdeti érték körülbelül kétszeresét eredményezte.  
15 Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a ke-  
tokonazol jólékonyságot mutat alopeciában, és a haj általános  
minőségét javítja.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

20 1. Eljárás ismert módon előállított ketokonazolt  
vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíci-  
ós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítá-  
sára, *azzal jellemezve*, hogy a ketokonazolt vagy gyó-  
gyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját

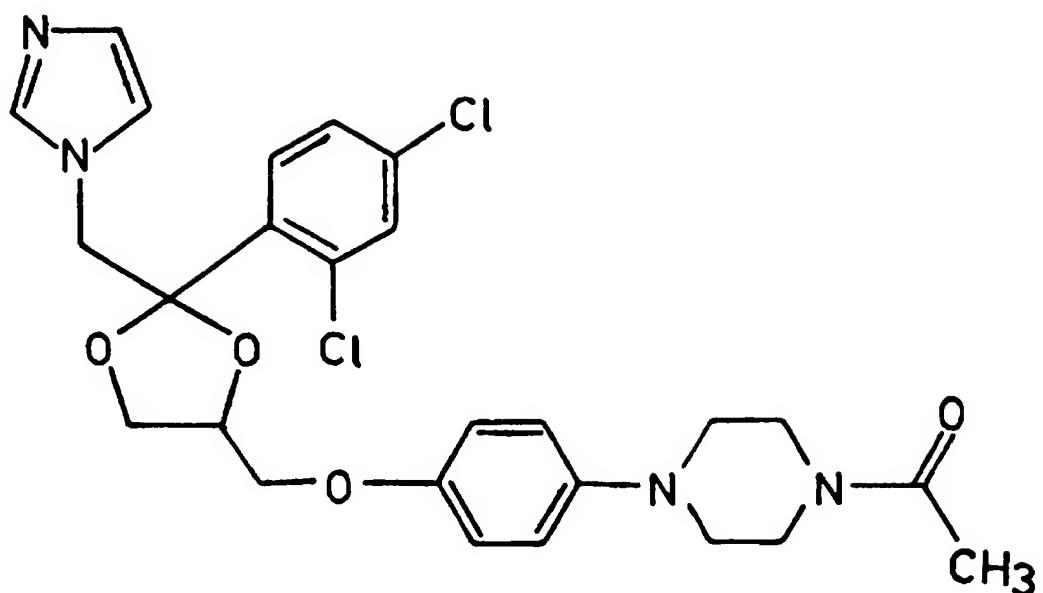
25 egy dermatológiai szempontból elfogadható folyékony  
hordozóanyaggal alaposan elegyítjük, és alopecia  
visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére  
30 vagy a haj minőségének javítására alkalmas készít-  
ményne formáljuk.

2. Az 1. igénpont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,  
hogy lemosószer készítményt formálunk.

3. Az 1. igénpont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,  
hogy permelezőszer készítményt formálunk.

35 4. Az 1–3. igénpontok bármelyike szerinti eljárás,  
*azzal jellemezve*, hogy 0,1–5 tömeg/térfogat% ketoko-  
nazolt tartalmazó készítményt formálunk.

40 5. Az 1–4. igénpontok bármelyike szerinti eljárás,  
*azzal jellemezve*, hogy 0,2–2,5 tömeg/térfogat% ke-  
tokonazolt vagy savaddíciós sóját, 20–40 tömeg/térfogat% propilén-karbonátot, 25–55 tömeg/térfogat% etil-  
alkoholt és ezek mellett vizet tartalmazó készítményt  
formálunk.



( I )